

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

669

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PAUL BOULIGNAT

Né le 12 Octobre 1912 à Gannat (Allier)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
HÉMOPATHIES BENZÉNIQUES

Président : M. ÉMILE SERGENT, professeur

Membre de l'Académie de Médecine

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (8°)

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

—
ANNÉE 1937

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PAUL BOULIGNAT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
HÉMOPATHIES BENZÉNIQUES

Président : M. ÉMILE SERGENT, professeur

Membre de l'Académie de Médecine

PARIS

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6°)

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ELINE . . . Pathologie chirurgicale.
RIÉTY . . . Pathologie médicale.
NARD (Henri). Pathologie médicale.
RNARD Étienne. Pathologie médicale.
SANÇON (Justin). Hydrologie.
ULIN . . . Pathologie médicale.
LLIARD. . . Histologie.
THALA . . . Pathologie médicale.
EVALIER. . Pathologie médicale.
STE . . . Pathologie médicale.
GNON. . . Physique.
Y. Urologie.
NCK . . . Pathologie chirurgicale
LLIARD. . . Parasitologie.
STINEL . . . Bactériologie.
GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
YET Physiologie.
GENNES . . Pathologie médicale.
ROUD . . . Histologie.
GUENAU . . Pathologie médicale.
LPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
ZARD. . . Pharmacologie.
GUENIN . . Anatomie pathologique.
ANNON . . . Hygiène.
COMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG. . . Pathologie médicale.
LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
MÉNÉGAUX . . Pathologie chirurgicale.
MOLLARET . . Pathologie médicale.
MOREAU. . . Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale
MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
OBERLING. . . Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. . Pathologie chirur-
 gicale.
PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD. . . . Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale
TROISIER . . . Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LAVE. . . . Pathologie chirurgicale.
QUET Pharmacologie.
LLEY-BERT. . Physiologie.
NIOT. . . . Obstétrique.

MM

LARDENNOIS. . Pathologie chirurgicale.
LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE . Parasitologie.
PHILIBERT . . . Bactériologie.
VAUDESCAL . . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET. . . .	} Clinique chirurgica
AUBERTIN . .		BROCQ	
BRULÉ. . . .		CADENAT. . . .	
CHABROL. . .		GATELLIER. . .	
CHIRAY. . . .		HEITZ-BOYER. }	
DONZELOT . .		MOURE. . . .	
DUVOIR. . . .		QUENU. . . .	
LIAN.		SCHWARTZ. . .	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT. . . .		VELTER	
SÉZARY . . .			

MM.	
ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
LE LORIER. .	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER. . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
es dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs au
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR ÉMILE SERGENT

Médecin de l'Hôpital Broussais
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de notre vive gratitude et de
notre respectueuse admiration.*

A M. LE DOCTEUR RENÉ MIGNOT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-Assistant de l'Hôpital Broussais
Médecin-Chef des Voies Respiratoires de l'Hôpital d'Argenteuil

*Qui nous a inspiré cette thèse et n'a
cessé de guider nos études avec une solli-
citude quasi paternelle, en témoignage de
respectueuse affection.*

A M. LE DOCTEUR DE GRISSAC

Médecin-Chef de l'Hôpital d'Argenteuil

En témoignage de gratitude et de respectueux attachement.

A M. LE DOCTEUR PAUL LÉVEQUE

DE ROZAY-EN-BRIE (S.-ET-M.)

*Comblé des dons de l'esprit et du cœur.
Sa maison nous fut accueillante.
Son amitié confiante nous honore.*

A M. LE DOCTEUR AUCLAIR

Chef du Service d'Obstétrique

*En reconnaissance de son enseignement
clinique, et de la sympathie qu'il nous a
témoignée.*

A M. LE DOCTEUR LUMIÈRE

Chef du Service de Pédiatrie

*Nous ne saurions oublier ses leçons, sa
culture, sa bienveillante amitié.*

A MM LES MÉDECINS
DE L'HOPITAL D'ARGENTEUIL

DOCTEURS BERTRAND, QUÉRIAULT, COLLIN,
DÉTROIS

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR FREDET

— CHIRAY

— GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE (*In memoriam*)

— GANDY

— GRENET

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUY

— PIOLLET

MONSIEUR LE DOCTEUR PAKOWSKI

— MATHIEU

-- ROBERT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉMOPATHIES BENZÉNIQUES

INTRODUCTION

Depuis quelques années le progrès de la chimie industrielle nous fait assister au développement d'états sanguins pathologiques variés, dont le tableau clinique est parfois complexe et d'interprétation difficile, dont le pronostic est souvent redoutable et qui ont pour origine une intoxication professionnelle.

Parmi ces intoxications professionnelles, l'intoxication benzénique tend à occuper une place de plus en plus importante, en raison de l'emploi de plus en plus répandu des corps benzéniques dans l'industrie.

Les effets nocifs du benzol peuvent porter sur divers tissus et appareils de l'économie, mais ils semblent s'exercer surtout sur les organes hématopoïétiques et se traduisent par des manifestations sanguines diverses que l'on a groupées sous le nom d'hémopathies benzéniques.

Ayant eu l'occasion de suivre récemment au cours de notre Internat à l'Hôpital d'Argenteuil une jeune ouvrière travaillant dans une usine de caoutchouc et victime d'une intoxication benzénique mortelle, nous nous sommes intéressé à cette question.

Nous rapporterons d'abord notre observation avec les commentaires qu'elle comporte. Puis nous exposerons à son propos quelques considérations cliniques générales sur les hémopathies benzéniques.

OBSERVATION PERSONNELLE

Dans les derniers jours de novembre 1936, entrainé à l'Hôpital d'Argenteuil, dans le Service de Médecine Générale de notre Maître, le Docteur DE GRISSAC, une jeune fille de quatorze ans et demi, ouvrière dans une usine de caoutchouc, pour état général extrêmement grave et température très élevée.

Le début de l'affection semble remonter aux premiers jours du mois d'octobre. Cette fillette qui jouissait auparavant d'une bonne santé, sans antécédents pathologiques personnels antérieurs, sans tare sanguine apparente héréditaire ou acquise, a ressenti un malaise général avec diminution de l'appétit, asthénie progressive, pâleur du visage, fatigabilité ; en même temps elle se plaint de gêne de la déglutition avec stomatite et gengivorrhagie. Elle consulte son médecin, le docteur QUÉRIAULT, qui constate une angine avec ulcération nécrotique de l'amygdale gauche, ayant l'aspect d'une angine de Vincent avec fièvre à 38°5. Un traitement local et quelques semaines de repos amènent une amélioration qui permet à la malade de reprendre son travail en usine vers le 20 novembre. Mais quelques jours après, le 26 novembre, elle se sent très fatiguée, la fièvre est à 39°. Son médecin de nouveau appelé, est frappé par un état d'anémie très accusé, avec stomatite et gingivorrhagie, et par l'existence d'un souffle systolique de la pointe qu'il

n'avait encore jamais perçu. La situation s'aggravant rapidement, il conseille l'hospitalisation de la malade.

A l'examen on est en présence d'un sujet fatigué, au teint pâle et même terreux, qui répond mal aux questions qu'on lui pose. On est surtout frappé par l'aspect d'un grand infecté. La température est aux environs de 39°. On a l'impression d'un de ces états typhoïdes, tels qu'on les voyait autrefois et que l'on rencontre aujourd'hui d'une façon heureusement exceptionnelle.

Les lèvres sont sèches et fulligineuses. La langue est sèche et rôtie. Les gencives sont saignantes. Sur l'amygdale gauche on remarque une ulcération assez profonde et saignante, à droite sur le pilier antérieur, une seconde ulcération nette avec enduit grisâtre. Les ganglions sous-maxillaires sont légèrement tuméfiés et douloureux. Le reste de l'appareil ganglionnaire est indemne. La rate ne semble pas augmentée de volume. La matité hépatique est normale. L'auscultation du cœur confirme l'existence d'un souffle systolique de la pointe sans propagation, le pouls bat à 110, la tension artérielle est de 9-6. On ne constate pas de foyer pulmonaire. Le système nerveux est normal, il n'existe aucun signe méningé ni pyramidal. Les urines sont foncées, peu abondantes, mais ne renferment pas de sucre ni d'albumine. Les membres inférieurs sont le siège de quelques pétéchies qui sont les seuls éléments purpuriques observés.

Enfin, il convient de souligner que cette jeune fille formée à l'âge de douze ans, a toujours été très bien réglée, et que depuis près de trois semaines elle a des hémorragies abondantes.

En présence d'un tel tableau clinique, dans lequel on trouvait associés, une angine ulcéro-nécrotique, un

syndrome infectieux, un état anémique et des hémorragies, plusieurs recherches complémentaires s'imposaient.

1) L'examen bactériologique de l'exsudat pharyngé ne montre ni bacille de Loeffler, ni association fusospirillaire, seulement une flore microbienne banale et des saprophytes.

2) Deux hémocultures répétées à quelques jours d'intervalle et sur différents milieux, alors que la température se maintenait élevée, ont été négatives.

3) L'examen du sang montre une anémie marquée avec leucopénie et diminution des granulocytes :

Globules rouges	2.160.000
Hémoglobine	70 %
Globules blancs	3.000

Avec la formule :

Poly neutrophiles	43 %
Poly éosinophiles	1 %
Lymphocytes	21 %
Moyens mono	23 %
Monocytes	7 %
Formes de transition	1 %
Myélocytes	1 %

Les jours suivants, les signes généraux se maintiennent hautement sévères, la fièvre est à 40° en plateau, la malade est profondément prostrée, son teint devient de plus en plus pâle et terreux. Les phénomènes bucco-pharyngés persistent aussi intenses malgré les traitements locaux énergiques appliqués. La gingivorrhagie et les ménorragies ne rétrocedent pas malgré plusieurs transfusions sanguines ; l'état

de la malade va en s'aggravant, la température atteint 41° et les examens de sang successifs montrent les progrès de la perturbation sanguine.

Le 11 décembre, l'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.460.000
Globules blancs	800
Hémoglobine	35 %

Formule leucocytaire.

Poly neutrophiles	31 %
Lympho	23 %
Grands monos	10 %
Moyens monos	27 %
Myélocytes	9 %
Hématoblastes	80.000

Le temps de saignement est de treize minutes environ, le temps de coagulation de vingt minutes. Le signe du lacet est négatif.

Malgré toutes les thérapeutiques instituées : cinq transfusions sanguines de 250 à 300 cc chacune, l'hépatothérapie en injection, un abcès de fixation et les médications toni-cardiaques classiques, l'évolution de la maladie s'est poursuivie de façon implacable, et l'infortunée malade a quitté l'hôpital dans un état désespéré. Deux jours après, elle succombait dans sa famille. L'autopsie ne put être pratiquée.

En résumé, il s'agit d'une jeune fille de quatorze ans et demi, chez qui s'installent en quelques jours des accidents nécrotiques bucco-pharyngés. Ces phénomènes locaux s'accompagnent d'un retentissement précoce et marqué sur l'état général. Très rapidement le tableau clinique est celui d'une toxi-infection sévère avec une

fièvre élevée et anémie intense, avec syndrome hémorragique se manifestant surtout par des saignements des muqueuses bucco-pharyngées et génitales, alors que le purpura cutané est très discret. L'examen du sang révèle de la leucopénie avec hypo-granulocytose. En outre, il existe une anémie marquée et progressive. Malgré tous les essais de traitement, l'évolution s'est poursuivie pour aboutir à la mort deux mois à peine après le début apparent des accidents.

Dans quel cadre nosologique convient-il de ranger cette observation ?

On sait que W. SCHULTZ a décrit en 1922 une affection qu'il considérait comme une entité clinique autonome, sans cause connue et caractérisée par son début brutal, le plus souvent chez la femme, avec angine ulcéro-nécrotique et leucopénie avec disparition totale ou presque du nombre des granulocytes. La coexistence fréquente d'ictère, l'absence d'anémie et d'hémorragie, l'évolution toujours fatale contribuaient pour SCHULTZ à individualiser cette nouvelle maladie.

Quelques années plus tard, en 1925, FRANCK isolait sous le nom d'Aleucie hémorragique, une affection caractérisée par quatre particularités : une forte anémie, un syndrome hémorragique du type purpurique, une leucopénie avec hypogranulocytose, l'échec des thérapeutiques qui réussissent dans les anémies pernicieuses du type Biermer.

En réalité, l'opposition n'est peut-être pas toujours aussi absolue entre ces deux entités, et plusieurs auteurs, notamment AUBERTIN et Robert LÉVY, ont montré qu'à côté de l'agranulocytose pure, il y avait des syndromes agranulocytaires associés soit à de l'anémie, soit à des hémorragies, soit aux deux à la fois. Ces syndromes agranulocytaires sont souvent mani-

festement secondaires, soit à des infections scepticémiques, soit aux rayons X ou aux corps radioactifs, soit à des intoxications par différents corps : les composés auriques, les arséno benzènes, les benzols et leurs dérivés.

Dans notre cas, il semble qu'il s'agisse d'un syndrome agranulocytaire complexe où se trouvent associés à la réaction leucopénique, un état anémique et des hémorragies qui le rapprochent de l'aleucie hémorragique de FRANCK. Ces ensembles symptomatiques sont étiquetés tantôt agranulocytose, tantôt anémie aplastique, tantôt aleucie hémorragique, tantôt purpura-hémorragique, tantôt panmyélophtisie ou toute autre appellation selon que l'un ou l'autre des syndromes associés prend la place la plus importante dans le tableau clinique.

Quant à la cause de l'affection à laquelle a succombé notre malade, elle ne paraît pas douteuse.

Elle travaillait depuis près d'un an dans une usine de pneumatiques ; elle vivait quotidiennement dans une atmosphère viciée par les vapeurs de benzène, et nous savons depuis les travaux expérimentaux, que le benzol détermine des troubles sanguins, caractérisés par la leucopénie et l'hypogranulocytose, par l'anémie, par la thrombopénie

HISTORIQUE

Les méfaits pathologiques dûs au benzène et à ses dérivés sont connus de date relativement ancienne, bien que parfois attribués à tort aux impuretés du toxique lui-même. Les premières observations cliniques ont été relatées par PERRIN en 1861, puis par QUINQUAUD (1870), REYNAL (1878), et GABABDA (thèse de Paris 1879), mais ils n'envisageaient que l'intoxication aiguë. En 1878, BENECH, en France, avait provoqué une série de phénomènes nerveux aboutissant rapidement à la mort, chez des animaux exposés en vase clos, aux vapeurs de benzène. QUINQUAUD, cependant, fut le premier à signaler son action nocive sur le sang en 1879 (anémie).

En 1897, SANTESSON de Stockholm, rapporte au Congrès de Moscou, neuf cas de purpuras hémorragiques, dont quatre mortels, survenus dans une fabrique de pneus de bicyclette.

La même année, LENOIR et CLAUDE rapportaient un cas mortel de purpura hémorragique avec anémie aiguë d'origine benzolique.

Depuis cette époque, avec le développement de l'industrie utilisant le benzol, les cas publiés sont de plus en plus nombreux. Soit à l'occasion d'accidents aigus, soit à l'occasion d'enquête générale dans les usines, soit enfin à la faveur de l'expérimentation,

ies observations se sont multipliées. Signalons les travaux de BARKER et de SELLING à Baltimore en 1910, de JULIEN et BOVIN en 1914, de DERENDROFF, LEWIN, DESBOUIS et LANGLOIS en expérimentation, VON KORANYI (1916), puis VAQUEZ, AUBERTIN, FAURE-BEAULIEU, LÉVY-BRUHL, DELORME, DELARUE, FLANDIN et ROBERT. Dans son rapport sur les maladies professionnelles, DUVOIR, dans les *Annales de Médecine Légale*, étudie également l'action du benzol sur le sang. Aux Etats-Unis, en 1925, des enquêtes ont lieu dans l'Ohio, dans une usine de chaussures ; dès 1922, en Allemagne, on relève vingt-deux intoxications, en 1923, vingt-sept. En Suisse, dans le canton de Lucerne, on relève en 1918, trente-sept observations. HEIM DE BALZAC et AGASSE-LAFONT ont observé en France quarante cas de purpuras dont six mortels dans une usine, sur un effectif de cent-vingt travailleurs. Parmi les publications récentes, on retrouve les exposés de P. E. WEIL, DE MERKLEN et LÉON ISRAEL (1934), LEBLOND (1937), OLMER (1937), TARA (1937).

ETIOLOGIE

Le benzène pur, produit de base, n'est pas le seul responsable des hémopathies auxquelles nous devons faire participer les nombreux carbures cycliques correspondants et formant le benzol.

Le mode de pénétration le plus général est l'inhalation. Les vapeurs benzéniques sont des vapeurs lourdes, dont sont victimes les ouvriers travaillant dans les ateliers dont l'atmosphère est viciée en permanence. Le taux généralement atteint est de 1 mmgr. par litre d'air. LEHMANN a mesuré que l'homme retenait 80 à 84 % de benzène de l'air inspiré.

La participation de l'absorption cutanée semble accessoire, bien que les mains soient souvent immergées.

Signalons encore l'ingestion accidentelle, mais surtout thérapeutique dans les leucémies. Mal toléré par les muqueuses digestives, il est cependant très bien absorbé.

Dans le déterminisme des hémopathies, différents facteurs d'inégale importance interviennent.

1°) *Le sexe* tout d'abord, car il apparaît que le sexe féminin est plus fréquemment en cause : telle notre observation ; d'autant plus remarquable lorsqu'on note la proportion relativement plus faible des ouvrières par rapport à la masse d'hommes employés. Le rapport serait de 80 %.

2°) *L'intensité de l'intoxication* qui n'est pas toujours en rapport direct de la durée et qui semble,

dans la mesure de l'accumulation, commander le type de l'hémopathie.

3°) *L'âge du sujet* : plus les malades sont jeunes, plus ils sont fragiles, l'époque de la puberté semblant plus particulièrement favorable.

4°) *La durée de l'intoxication*, car les accidents ne se manifestent qu'après un temps de latence variable, qui dans la majorité des cas est compris entre quelques semaines et quelques mois, mais peut être beaucoup plus prolongé (jusqu'à quinze ans) sans que l'on puisse en préciser la raison.

5°) *Le potentiel vital de l'individu* : soit les tarés chroniques par intoxication antérieure, imprégnation éthylique, les hépatiques, les obèses, les dyspeptiques au sujet desquels nous reviendrons, soit les affaiblis transitoires, état de grossesse, infection banale.

6°) Enfin et surtout, il faut faire intervenir au premier plan, un *facteur de prédisposition individuelle*. Toutes choses égales d'ailleurs, certains sujets présentent des intoxications patentes, alors que d'autres, ne présentent rien d'anormal. A cette notion imprecise, mais bien réelle du « *sol hématique* », (P. E. WEIL), a été rattaché le rôle éventuel de tares organiques constitutionnelles, d'immunité naturelle ou acquise. Des observations familiales nous montrent que les réactions des membres se font dans le même sens, soit purpurique, soit anémique, bien qu'à des degrés différents. Peut-on, dans ce cas, attribuer cette inégalité uniquement à des tares acquises dues à une dissemblance dans la conduite de la vie, les conditions de travail dans le même atelier rétablissant les risques de chacun. Cette susceptibilité individuelle reste d'ordre cryptogénétique. Elle s'étend d'ailleurs aux autres intoxications connues de même ordre : or, bismuth, arséno-benzols.

ÉTUDE CLINIQUE

Cette qualité de sensibilité individuelle, de réaction personnelle variant avec chaque sujet, pouvant même se préciser sur tel élément figuré du sang, la notion préalablement posée de l'importance quantitative de l'intoxication, la probabilité de l'accumulation dans l'organisme, enfin à l'extrême limite, la sidération des organes poïétiques vont dominer l'évolution clinique et nous permettre de retrouver les aspects les plus divers.

Avant d'aborder la clinique proprement dite, nous nous proposons de faire un exposé extrêmement schématique des différentes atteintes sanguines, après quoi nous montrerons les formes les plus habituelles, rencontrées par association des différents symptômes.

L'élément en C⁶ des carbures cycliques aromatiques est un poison du sang, dans ses trois éléments constitutifs, son action va être globale ou dissociée.

1°) Atteinte des éléments de la série blanche

C'est un des signes les plus frappants de l'intoxication benzolique : atteinte précoce profonde de *tous les éléments*, avec prédominance pour les *polynucléaires neutrophiles*.

C'est aussi très souvent le premier signe, hypoleu-

cocytose latente, découverte d'examens systématiques, dans un atelier où l'éclosion d'accidents graves a provoqué une enquête.

On connaît peu de cas d'*hypogranulocytose pure*, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence absolue de signes cliniques.

Cependant, OVARY, dans sa thèse (Paris 1935) signale deux cas survenus dans une famille dont l'un des membres est plus gravement atteint.

Voici l'examen de sang : *groupe II*.

G. R.	5.750.000
Hb	90
V. G.	0,78
G. Bl.	6.000
Poly-neutros	60
Lymphos	3
Moyens monos	18
Grands monos	19

Des individus normaux en apparence sont déjà des intoxiqués ; on se doit d'exiger l'interruption ou la cessation de leur métier pour prévenir des accidents graves imminents.

L'agranulocytose vraie, type SCHULTZ, avec absence d'anémie et de syndrome hémorragique, n'a pas été observée dans l'intoxication benzénique. Mais les états agranulocytaires associés sont fréquents. L'hypothèse d'une forme pure ne doit être encore qu'une construction de l'esprit, aussi bien pour les autres éléments du sang, dans les intoxications graves.

La diminution des globules blancs peut être extrêmement importante : 3.000, 2.000 et quelques centaines ; les poly-neutro atteignent un taux inférieur à

10 % dans certains cas. Cela n'est pas toujours un signe d'évolution fatale. On signale un cas de guérison où la leucocytose était descendue à 750. C'est bien plus la *courbe de la numération* qui renseignera sur le pronostic.

Plus accessoirement, on pourra dans quelques cas, observer le passage dans la formule blanche de quelques rares éléments, les myélocytes. Dans d'autres cas, plus exceptionnels, la leucopénie se fait au dépens de tous les éléments blancs, granuleux et non granuleux, réalisant un état d'hypo et même *d'aleucie*.

Au lieu d'être destructive, l'action du toxique pourra prendre sans que l'on puisse s'expliquer cette différence d'action, un caractère hyperplasique, leucémie aiguë, leucémie myélogène chronique, leucémie lymphatique.

Notons enfin que dans l'évolution favorable, les granulocytes, premiers touchés, sont aussi les derniers régénérés, et l'on ne peut affirmer une guérison malgré la clinique, qu'après le retour à une formule sanguine normale persistante.

2°) Atteinte de la thrombopénie

Comme nous avons pu dissocier le syndrome leucocytaire, le syndrome purpurique peut lui aussi exister, mais de façon très exceptionnelle, à l'état pur. Il est la conséquence de l'atteinte de la moelle dans sa fonction thrombopoïétique, atteinte moins constante et en général succédant à l'agranulocytose.

Les mégacaryocytes précurseurs des plaquettes seraient plus fragiles que les granulocytes, puis les hémato blasts, notions bien trop absolues. Leur

atteinte a une traduction clinique : syndrome hémorragique et taches purpuriques.

Quelquefois *purpura bénin simple*, tel que SELLING le rapporte, avec modifications minimales de la formule sanguine.

« Deux hommes et deux femmes sont porteurs de quelques éléments purpuriques. Ils ne présentaient aucun autre symptôme. Leur sang montra un léger degré d'anémie et un nombre de globules blancs variant de 4.000 à 5.200 ce qui est subnormal. »

Autre cas de SELLING : jeune fille de 14 ans.

Examens de sang :

Le 6 juillet :

Gl. R.	4.900.000
Gl. B.	4.000

Le 10 juillet :

Gl. R.	4.740.000
Gl. B.	5.800
Hématoblastes	104.000

Le repos et la suppression de l'intoxication amènent une cessation rapide de tous les phénomènes : fragilité vasculaire, épistaxis, etc...

Comme on le voit, le purpura soit cutané, soit muqueux est extrêmement fréquent, le plus souvent associé à une légère hypogranulocytose et anémie. Son intérêt est d'être peu grave au début, facilement curable, attirant l'attention.

Très souvent on le retrouve, ayant passé inaperçu, comme précurseur des *formes graves*, dont les manifestations sont extrêmement bruyantes. La numération des plaquettes donne un chiffre abaissé, au-dessous de 80.000 et même 50.000. Il ne fait jamais défaut et la majorité des observations publiées en témoignent.

3°) Atteinte de la série rouge

Reconnu dès les premières observations, le syndrome semble très fréquent dans ses *formes légères*, bien que les hématies soient considérées comme les moins vulnérables de la triade constitutive.

C'est encore par l'examen systématique des ouvriers qu'on peut voir dans ce cas : diminution des globules rouges, modification de forme, anisocytose. Ces formes frustes s'accompagnent en général d'éléments jeunes, par réaction de défense, témoignage d'une activité médullaire encore conservée. Le taux d'hémoglobine reste élevé, la valeur globulaire est supérieure à la normale. BROCHER (1929), dans une enquête très minutieuse, chez les ouvriers en apparence bien portants, observe rarement l'anémie ainsi que la thrombopénie ; il note l'existence inconstante de l'éosinophilie et de la leucopénie, mais insiste sur la grande fréquence d'une mononucléose relative, qu'il considère comme le premier signe de l'atteinte sanguine.

HEIM DE BALZAC et AGASSE-LAFONT (1933), notent l'anémie avec anisocytose dans 50 % des cas.

P.-E. WEIL cite un cas d'anémie légère typique. Voici la formule sanguine, le sujet ne se plaignait d'aucun trouble, règles normales.

Globules rouges	3.800.000
Hémoglobine	90
Globules blancs	4.000
Valeur globulaire	1,2
Poly neutros	67
Lymphos	1
Moyens monos	24
Grands monos	8

STEPHAN TARA publie en mai 1937 les mêmes résultats, à la suite d'une enquête hématologique pratiquée dans une usine de la région parisienne.

Les *formes graves isolées* n'existent pas dans la littérature médicale. Des chiffres extraordinairement bas ont été cités au cours d'évolution d'aleucie hémorragique : moins de 800.000. L'examen microscopique ne montre pas dans ce cas de grosses déformations. On ne trouve pas de formes jeunes ou nucléées. Le pronostic est exceptionnellement favorable en présence de ces grosses anémies. Sylvio LEBLOND (1937) rapporte un cas d'anémie avec hypoleucémie où la formule sanguine se lit comme suit :

Globules rouges	1.000.000
Globules blancs	2.000
Hémoglobine	30
Valeur globulaire	1,5
Poly neutros	44 %
Grands monos	8 %
Lymphos	30 %
Myélo basophiles	4 %
Myélo éosinophiles	4 %
Gl. R. nucléés mégaloblastes	1 %
Gl. R. nucléés normoblastes.	10 %

L'évolution fut favorable malgré cette chute à un million et malgré de gros troubles digestifs, les formules jeunes témoignant de la résistance médullaire ; leur absence soulignant l'aplasie serait de pronostic fatal.

LA CLINIQUE PROPREMENT DITE

Une étude détaillée d'un grand nombre d'observations déjà publiées, paraîtrait fastidieuse par les redites inévitables. Nous nous proposons de faire une description d'ensemble des principaux signes cliniques retrouvés, puis d'en reprendre la synthèse, suivant les formes cliniques les plus courantes ou les plus intéressantes.

La fatigabilité, la dyspepsie d'effort, les courbatures, les palpitations, la pâleur légère et quelques troubles sont constitutifs de *l'anémie d'alarme*, anémie généralement latente, minime, pouvant s'accompagner de ménorragie, dysménorrhée.

Le souffle systolique, de siège méso-cardiaque et sans propagation, la tension artérielle abaissée, le pouls de rythme un peu rapide, les vertiges et tendances lipothymiques, le teint terreux, émacié, témoignent d'une *anémie grave*, et ne sont que l'accentuation des premiers symptômes, anémie augmentée d'ailleurs par les hémorragies.

Celles-ci sont avec la fragilité vasculaire, le test de lésions des *plaquettes*. Au début, simples petites ecchymoses ou taches purpuriques fugaces, ménorragies discrètes. A une période plus avancée, ces hémorragies peuvent devenir extrêmement abondantes, rebelles et récidivantes, frappant les divers appareils, mé-

norragies massives, gingivorragies, épistaxis, larges ecchymoses cutanées, hémorragies rétinienes, intestinales (LEBLOND), pétéchies. Le signe du lacet sera fréquemment positif, le temps de saignement très variable, de même que le temps de coagulation, et la rétractibilité du caillot.

Quant au syndrome agranulocytaire, sa signature clinique est, nous l'avons vu, tardive : essentiellement les accidents ulcéro-nécrotiques, gingivo-pharyngés avec leur retentissement ganglionnaire sous-maxillaire ; l'ictère qui est très rare. La rate peut être augmentée de volume, l'adénopathie multiple et généralisée.

D'autres symptômes ne peuvent être rattachés à un système, en particulier :

— L'état toxi-infectieux.

— La fièvre toxique, qui ne doit pas faire penser à une infection, est assez fréquente pour ne pas nous surprendre.

— Les troubles digestifs depuis la dyspepsie banale jusqu'aux vomissements.

— Les troubles nerveux d'excitation corticale ou pyramidale peu fréquents.

— Les reins sont en général indemnes.

Les formes cliniques

Il est curieux que le benzol donne des syndromes d'apparence si dissemblables que :

Purpura ;

Agranulocytose ;

Anémie ;

Leucémie.

Le plus souvent, le processus est total, et si l'on a pu décrire des formes cliniques, c'est seulement par prédominance d'un symptôme, ou par tendance personnelle de l'auteur.

Forme commune

La forme la plus communément retrouvée, est réalisée dans le tableau clinique de notre observation : c'est *l'aleucie hémorragique* de FRANCK, encore appelée panmyéloptisie. L'atteinte sanguine est totale en quantité et en qualité.

Les symptômes précurseurs lorsqu'ils existent, ne retiennent guère l'attention par leur banalité, et c'est sur un mode brutal que se marque le début apparent des accidents. En effet, petits signes d'anémie, pâleur, petits troubles digestifs, céphalée, vertiges, ne peuvent faire cliniquement préluder des gros accidents hémopathiques. La tendance hémorragique muqueuse ou cutanée est bien souvent minime, attribuée à l'anémie.

Ce sont les hémorragies massives qui ouvrent la scène, rebelles, avec pertes sanguines excessives.

Le syndrome toxi-infectieux est immédiat ; température très élevée, pouls rapide, état typhoïde du sujet. L'association des accidents ulcéro-nécrotiques gingivo-pharyngés, d'un purpura hémorragique, à allure infectieuse avec anémie grave, peuvent en imposer pour une scepticémie aiguë, mais l'hémoculture reste négative.

Le diagnostic est le fait des examens hématologiques qui montrent la participation égale de l'anémie, de la thrombopénie, de la leucopénie surtout

granulocytaire. L'évolution se fera en général vers la mort, la sidération médullaire ne permettant malgré l'activité thérapeutique aucune défense.

Parmi les derniers cas publiés, rappelons l'observation de MM. D. et J. OLMER, AUDIER et PROVANSAL (juillet 1935) : arabe, originaire de Djibouti, sans tare sanguine ni spécifique, 30 ans, travaillant dans une huilerie. Deux mois avant, petit syndrome anémohémorragique cédant à quelques jours de traitement. Puis l'observation semble calquée sur notre observation princeps. L'évolution fut inexorablement progressive en quinze jours d'hospitalisation. Les hémocultures négatives. L'autopsie ne put être pratiquée.

L'évolution pourra parfois être favorable, dans des formes légères ou atténuées, où le même syndrome clinique se retrouve, mais effacé ou ébauché. La suppression de l'intoxication causale, avant la sidération médullaire, la médication appropriée ont pu amener cette éventualité. Ce fut le cas pour le malade de Sylvio LEBLOND, déjà cité (*Laval médical*, janvier 1937), les observations de FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL, de MERKLEN et Léon ISRAEL. On les désigne sous le nom d'amyélie partielle (BENHAMOU), d'hypoleucie avec anémie, en opposition avec aleucie vraie, aleucie hémorragique ou aplastique, ou panmyélophtisie.

Formes anémiques

La prédominance du syndrome anémique donnera les formes anémiques.

Là aussi, la forme clinique est subordonnée à l'imprégnation toxique, c'est-à-dire l'atteinte médullaire. Les formes légères sont fréquentes et banales « ané-

mies d'alarme ». Les formes graves sont plus rares, le plus souvent dominées par l'aleucie. Les signes et leur évolution nous montreront l'importance de l'intoxication :

— *Soit anémie grave d'allure Biermérienne.* Il n'en existe qu'un seul cas, dans la littérature, signalé par P. E. WEIL et LEHMANN (1933). C'est une anémie grave hyperchrome.

Globules rouges	2.400.000
Hémoglobine	60
Valeur globulaire	1,4
Globules blancs	5.200
Rares hématies nucléées ..	1 %

Anisocytose sans poïkylocytose.

Polychromatophylie.

Pas de déformation globulaire.

Extrême faiblesse de la chlorhydrie, avec achlorhydrie à jeun, ce qui pourrait expliquer en partie la susceptibilité de son organisme. Pas de glossite de HUNTER.

Pas de syndrome hémorragique.

D'autre part, cette anémie a réagi comme celle de BIERMER aux extraits de foie. Guérison.

— *Soit anémie aplastique pure, du type pernicieux.* ACHARD rapporte le cas survenu chez une jeune femme, avec tendance hémorragique légère et caractérisé au point de vue sanguin, par le nombre extraordinairement bas des globules rouges :

Globules rouges	286.000
Globules blancs	4.950
Hématoblastes	29.000

A l'autopsie, lésions dégénératrices de la moelle. P. E. WEIL et BENZAQUEN (1935) ont décrit un cas d'anémie *hyperchrome hypoplastique*, qui résiste à tous les traitements visant à réveiller la sidération osseuse.

Formes purpuriques

Si l'on met au premier plan de la scène clinique, *la tendance hémorragique*, nous constatons que le benzol peut produire toutes les formes possibles de purpuras :

— Simples taches purpuriques disparaissant en quelques jours, par l'arrêt de travail.

— Stade plus avancé où l'on signale : métrorragies, ménorragies, saignement de nez, pétéchies, fragilité sanguine, ecchymoses cutanées (CHAMBOVET : 6 cas).

— Enfin, *le purpura grave*, mortel, associé ou non aux hémorragies profuses. C'est la forme commune de l'aleucie hémorragique de FRANCK, que nous avons largement décrite. DUMAS signale une observation de purpura mortel, éclatant trois semaines après l'arrêt immédiat du travail, dès l'apparition de symptômes cliniques frustes.

Formes leucémiques

Vouloir décrire une forme agranulocytaire n'est pas possible, puisque la neutropénie est le premier signe, parfois le seul de toute hémopathie benzénique. Il semble que cette agranulose quasi isolée lorsqu'elle existe, doit constituer le signe d'alarme. La littérature médicale en relate quelques cas. P. E. WEIL et LEHMANN, NEWTON, TATARA.

Mais l'intérêt de l'étude des globules blancs en clinique, réside dans les *formes leucémiques*.

Tous les auteurs ont été d'accord pour remarquer la similitude des intoxications benzoliques et auriques. C'est ce qui avait permis à P. E. WEIL, observant en 1925, une réaction leucémique après traitement par les sels d'or, de prévoir le syndrome similaire dû au benzène, ce qui s'est réalisé depuis.

1°) Le premier cas est rapporté par DELORE et BOR-GOMANO de Lyon (1928).

Le malade est âgé de quarante et un ans, essorage du pyramidon à la benzine depuis quinze ans. Syndrome de purpura hémorragique avec formule sanguine :

Globules rouges	3.147.000
Globules blancs	542.500
Lymphoblastes	80
Myélo neutros	8
Myélo éosinos	2
Myélo basos	1
Poly neutros	6
Lymphocytes	3

Tableau de leucémie aiguë : mort en trois semaines.

2°) P. E. WEIL, en 1932, observe une leucémie myélogène chronique avec anémie aplastique.

Femme âgée de soixante-deux ans en usine de caoutchouc depuis quinze ans. Evolution mortelle en deux ans. « Assez normale d'aspect », la leucémie myélogène resta en effet la plupart du temps aleucémique, l'hyperleucocytose bigarrée n'ayant été nette que de façon passagère (68.000). Elle fut d'autre part accompagnée ou compliquée d'anémie pernicieuse aplastique (1.650.000 maximum).

3°) D'autres cas de leucémies auraient été observés :

— Par MARTLAND : leucémie gastro-intestinale inaperçue dans le sang périphérique.

— Par Alice HAMILTON.

— Par MICKLOWSKI : sept mois après guérison, apparition d'une leucémie lymphatique mortelle

— FALCONER publie dans *Ann. J. Méd. Sciences* — 1933 — « un exemple de leucémie lymphatique consécutive à un empoisonnement par le benzène ».

Le malade guérit un certain temps d'un empoisonnement par le benzène, semblant se fixer à un taux beaucoup plus faible de production d'hématies, puis passe tout-à-coup à un véritable état de leucémie lymphatique vérifié à l'autopsie. L'auteur attire l'attention sur l'existence d'une division directe du noyau, aussi bien chez un grand nombre de globules lymphatiques en circulation, que chez les cellules du tissu lymphatique des ganglions et de la moelle osseuse.

4°) MM. SABRAZÈS et BIDEAU dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales* du 30 mai 1937 rapportent le cas d'une leucémie myéloïde chronique survenue chez un ouvrier utilisant les huiles de graissage contenant de nombreux hydrocarbures benzéniques.

Agé de 20 ans, graisseur depuis 3 ans dans une fabrique de papier, ce jeune homme avait les mains et le visage constamment maculés.

Aucun antécédent appréciable. L'examen clinique donne : tendance aux épistaxis, anémie d'alarme avec amaigrissement de 7 kilos, anorexie. Douleur à la pression du sternum, grosse rate Foie normal.

Polyadénopathie généralisée.

Albuminurie 1 gr. 10

A l'examen du sang :

Globules rouges	2.700.000
Globules blancs	400.000
Hémoglobine	56 %
Plaquettes	diminuées
Hématies granuleuses ...	1 sur 400

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	1
Monocytes	1
Poly neutro	58
Poly éosino	1
Mastzellen	6
Métamyélo-neutro	9
Myélocytes éosino	7
Myélocytes neutro	9
Myéloblastes proneutro	3
Myéloblastes proésino	3
Hémocytoblastes	1

Un traitement radiothérapique fut institué suivi d'une amélioration momentanée, l'évolution fut celle d'une leucémie myéloïde chronique.

Formes prolongées

Nous terminerons cette étude clinique par cette notion nouvelle encore, peu connue des hémopathies bénignes.

MERKLEN et LÉON ISRAËL ayant conduit une enquête sur une intoxication professionnelle dans une fabrique de chaussures concluaient :

— Le symptôme clinique capital et constant fut représenté par des hémorragies cutanées, le plus souvent purpura.

— Hypogranulocytose six fois sur sept, avec dans le septième cas, leucopénie tardive succédant à la phase de réaction myélocytaire primitive.

— Anémie, six fois sur sept, dans la septième, tardive et légère. Atteinte du sang dans les trois éléments, justifiant la cessation immédiate du travail.

— Ces auteurs examinèrent dix-huit mois après, quatre de ces malades. Notons que ce sont quatre jeunes femmes, 19 à 23 ans, qu'elles ne sont plus soumises aux vapeurs de benzol, qu'elles ont été soignées régulièrement.

Il persiste : *cliniquement*, de l'asthénie, fatigabilité, courbature, gingivite, hypotension.

Poussées pétéchiales et méno-métrorragies.

Hématologiquement :

Hypoglobulie modérée ;

Hypoplaquettose ;

Neutropénie.

c'est-à-dire syndrome d'anémie hypochrôme, résiduelle chronique.

L'intérêt de cette constatation est double : médicale et médico-légale. (Il s'agit d'accidents d'ordre professionnel qui doivent attirer l'attention du législateur). Elle mérite une plus ample étude. Nous n'avons retrouvé aucune trace de faits analogues.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic sera orienté par la notion de profession du malade.

Il passe par deux étapes : l'étape clinique doit faire suspecter la nature de la maladie, l'étape hématologique assure le diagnostic.

Il se fondera sur :

— L'analyse des divers syndromes infectieux, bucco-pharyngés, anémiques, hémorragiques qui s'offrent à l'observation.

— La connaissance des syndromes mineurs de la maladie de FRANCK.

— La pratique des examens biologiques qui porteront :

- a) l'examen de l'exsudat pharyngé ;
- b) les hémocultures ;
- c) l'examen complet du sang ;
- d) la ponction du sternum.

— *L'angine*. La recherche du bacille de LOEFFLER reste négative ; l'angine peut simuler l'angine de Vincent et on peut y trouver l'association fusospirillaire. En général ce sont des pyogènes banaux.

Elle peut précéder de plusieurs jours l'éclosion du syndrome général ; aussi a-t-on pu parler d'examen

systématique de la formule sanguine, examen justifié, dans les cas où l'anamnèse pourra faire craindre un état hypogranulocytaire latent.

— *L'hémoculture* est très souvent négative. Elle sera répétée. Dans d'autres cas, positive d'emblée, ou positive secondairement vers la fin de la maladie. On a retrouvé du staphylocoque (ISRAEL), du streptocoque. Leur constatation qui est un signe d'aggravation, ne doit pas égarer le diagnostic. On ne saurait s'étonner qu'en présence d'un organisme déficient présentant un tel délabrement gingivo-pharyngé, une septicémie puisse s'établir, à moins qu'une pyohémie banale, étouffée par un sujet sain, ne vienne avancer et déclancher l'apparition des accidents d'intoxication.

— *Les examens complets du sang.* Nous y avons suffisamment insisté, tout au cours de cette étude. Ils font le diagnostic et montrent l'atteinte de tous les éléments, mais surtout des globules blancs. La neutropénie est le plus constant des signes, ce doit être le signe d'alarme. La thrombopénie et l'anémie peuvent manquer. L'éosinophilie serait de bon pronostic.

— *La ponction sternale.* L'hématologie périphérique est parfois insuffisante. Elle est muette sur l'état des organes hématopoïétiques. L'étude de la moelle osseuse, donne des myélogrammes souvent plus délicats à interpréter que les splénogrammes, *mais sans danger*. Son intérêt est augmenté par la valeur pronostique, surtout si l'on sait que normalement les éléments de la série granuleuse y sont très nombreux et variés, avec multiplicité de formes jeunes, de même que pour les éléments de la série rouge.

Elle permet de juger de l'intensité des lésions, de l'évolution, des périodes de latence, des progrès obtenus, d'évaluer un pronostic éloigné.

La moelle impassible pendant des semaines présente un aspect somnolent, jusqu'au moment où elle se réveille enfin. Rarement on assiste à une crise. C'est d'une manière imperceptible que les phénomènes de régénérescence s'effectuent.

Les lames sont pauvres en éléments. La formule n'est pas spécifique : elle témoigne de l'aplasie dissociée ou totale, ou de la tendance régénérative.

La médullo-culture est souvent négative. La moelle est d'aspect pâle.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Quel est le mode d'action du benzène ?

SCHUSTROWA pense que leucocytes et globules rouges sont détruits par la dissolution de leurs composés lipoides par le benzol. Mais la constatation de dégénérescence graisseuse à l'autopsie vient infirmer cette hypothèse.

L'opinion de tous les auteurs concorde sur un point : la propriété myélo-toxique, leucotoxique au premier chef ; leucolyse directe, doublée d'une leucolyse indirecte dues aux leucolysines, formées à la destruction primitive.

MOSER et ROSEMON pensent avoir démontré la réalité d'un centre spécial infundibulo-tubérien dont la lésion ou l'inhibition serait à l'origine des troubles de la régulation sanguine. Certains auteurs comme FRIEDMANN se range à cette opinion.

DUSTIN, de Bruxelles, fait entrer le benzol dans la catégorie des poisons caryoclasiques : « comme tel, son action ne se borne pas à la moelle osseuse, mais est très intense sur les centres germinatifs lymphoïdes des ganglions de la pulpe blanche de la rate, des plaques de PEYER, ainsi que de la corticale thymique ».

Les accidents bucco-pharyngés sont aisément expliqués, lorsqu'on sait leur extrême fréquence dans toutes les hémopathies, angine à monocytes, agranulo-

cytose. La température élevée pourra orienter le diagnostic vers une infection, mais la fièvre toxique est d'observation courante.

L'anémie est augmentée par les nombreuses hémorragies. A la lumière de l'expérimentation, on a reconnu l'intolérance digestive à l'égard du benzène, intolérance retrouvée dans la benzothérapie des leucémies. L'imprégnation persistante par le benzol est-elle susceptible d'amener une dyspepsie hypochorydrique, elle-même facteur important de toute anémie ?

L'étude des observations publiées ne permet pas de conclure à l'influence du groupe sanguin. Remarquons cependant, une plus grande fréquence dans le groupe II.

Il est intéressant de noter aussi l'action similaire des arséno-benzols, des carbures supérieurs de la série cyclique aromatique, des dérivés benzoliques, des graisses : dinitrophénol, pyramidon, goudron. C'est donc bien le groupement C^6 cyclique qui est agissant.

Terminons ce chapitre en étendant cette similitude d'action aux corps radio-actifs (Thorium) et aux rayons X, aux sels d'or, de bismuth, tous myélotoxiques. Mais il nous est actuellement impossible d'expliquer ce tropisme.

EXPÉRIMENTATION

Le benzène est un poison du sang. *A priori* et pour des doses moyennes, on pourra donc prévoir son action : au début, petite réaction primitive globulaire totale, puis phénomènes aplasiques de plus en plus marqués avec prédominance réglée par le tropisme électif.

C'est ce qui passe en pathologie humaine, et chaque état a pu être reproduit expérimentalement.

Les animaux utilisés ont toujours été les petits animaux de laboratoire, chien, chat, souris, cobaye. Ils ont leurs réactions propres, qu'on ne peut pas toujours superposer à l'homme.

Parmi les nombreuses études, relient les noms plus marquants de : SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD (1907), SELLING (1911), KORANYI (1913), NEUMANN (1915), LOUNOY et LÉVY-BRUHL (1920), HULTGREN (1926), LIGNAC (1932), etc...

Tous sont d'accord dans leurs résultats. L'ordre de fragilité vis-à-vis du benzène est mégacaryocytes, polynucléaires, lymphocytes, hémato blasts et hématies. Seul, TATARA (1923), trouve par ordre leucocytaire : lymphocytes, polynucléaires, puis myéloblastes.

Trois ingénieurs s'exposent pendant quinze jours aux vapeurs de benzène. NEWTON, qui les examine

trouve une hypogranulocytose pure chez l'un d'eux.

Par des doses minimales et répétées, LIGNAC reproduit chez la souris un véritable état leucémique (doses d'excitations médullaires répétées).

L'action sur la série rouge n'est pas toujours la même et, comme l'a remarqué ISRAËL (1934), avec des petites doses on obtient une polyglobulie, alors qu'avec des doses plus fortes et une intoxication plus longue, le chiffre des globules rouges diminue.

Cet aspect diphasique de *toutes les courbes* sera retrouvé aussi bien en clinique qu'en laboratoire. WEISCOFFEN, SCHWARTZ et STEENSEAUD (1917), attribuent le deuxième temps à l'action des leucolysines.

TATARA fait encore remarquer l'atteinte des hémotoblastes et sa non concordance avec celle des hématies.

Le tissu myéloïde est toujours plus atteint que le tissu lymphoïde. L'arrêt de l'intoxication dès le moment où l'aplasie hémopoïétique est atteinte, permet la régénération spontanée presque immédiate, expérimentale. Mais si l'on continue l'intoxication par des doses répétées ou de grosses doses cumulatives, la sidération médullaire est absolue

PRONOSTIC

Il sera toujours réservé. Les cas à rechute sont toujours beaucoup plus graves.

D'autres cas, bénins en apparence, semblent prendre une virulence soudaine quelques temps après, telle l'observation de DUMAS, où le début par des taches purpuriques bénignes qui semblaient tourner court, fut suivi trois semaines après, malgré la cessation du travail, d'un grand purpura hémorragique à terminaison fatale. Bien se rappeler que les jeunes et les femmes sont plus violemment atteints, de même que les tarés. La durée de l'exposition aux vapeurs n'influence aucunement la forme clinique.

La leucopénie semble être plus importante que l'anémie. La courbe leuco et neutropénique, suivant les efforts thérapeutiques, sera d'un précieux renseignement.

La présence d'éléments jeunes à l'examen du sang, d'éosinophilie (inconstante) est d'un bon pronostic. Une lame avec forme végétante doit être de bon pronostic, et permet d'attendre l'amélioration.

Nous n'avons malheureusement aucun test biologique nous permettant d'apprécier l'état de sidération des fonctions hémopoïétiques.

Mais répétons que le seul test de guérison absolue est le retour à une formule blanche normale.

TRAITEMENT

Il sera avant tout, *prophylactique*. Il s'agit d'une maladie professionnelle, qui est du ressort de la médecine légale.

Il sera indispensable :

1) Qu'une aération longue et continue soit réalisée dans les locaux du travail.

2) Qu'étant donné l'importance de la prédisposition individuelle, une sélection rigoureuse soit opérée dans le choix des ouvriers et qu'on écarte tous ceux chez lesquels un examen hématologique et un interrogatoire ont révélé de petits stigmates de fragilité sanguine.

3) Que les ouvriers soient soumis à des examens hématologiques systématiques et de façon régulière, comme on le fait actuellement pour le personnel des laboratoires de radiologie.

4) Qu'un ouvrier ayant présenté la moindre tare, cesse immédiatement son travail, et ne puisse reprendre une occupation dans un atelier avec manipulation de benzine.

Le traitement proprement dit : peut mettre en œuvre plusieurs moyens d'inégales valeurs et trop souvent sans efficacité.

Les formes légères bénéficient largement du repos avec hépatothérapie naturelle ou médicamenteuse.

Dans les formes graves, le but poursuivi est triple : combattre la leucopénie, combattre l'anémie, réveiller l'activité médullaire

La transfusion sanguine qui réunit ces trois avantages, semble le traitement de choix. Pour être efficace, elle doit être immédiate, abondante 300 cc. et souvent répétée ; en s'accompagnant des précautions habituelles, on ne signale pas d'accidents. Il n'y a pas de contre-indication.

On y adjoindra toute la gamme des médicaments antianémiques : le fer, le foie et extrait de foie, l'extrait d'estomac.

Si le foie peut être administré *per os*, ce sera à hautes doses et cru ; il est souvent mal supporté. On fera des injections d'extrait sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses. Les auteurs allemands ont proposé l'injection de doses massives de Campolon (extrait spécialisé) soit douze cc. tous les cinq ou six jours, formant réserve à doses cumulatives.

Le suc gastrique de porc concentré par le vide et préparé, serait inhibé par la pepsine dans l'estomac quant à sa propriété anti-pernicieuse (CASTLE). Cependant, cette « hormone » conserverait sa propriété, lorsque le pouvoir de la pepsine s'est fixé sur les viandes. Elle est thermolabile et employée sous le nom d'Addisine ou « ventriculine ». On l'injecte en général, intra-musculaire.

REZNIKOFF, sur quinze cas d'agranulocytose traitée par le sulfate d'adénine aurait obtenu onze guérisons. Il pratiquait ainsi : un gramme du produit que l'on fait bouillir dans 40 cc. d'une solution saline

et que l'on donne trois fois par jour, par voie intra-veineuse pendant trois jours.

Se basant sur la valeur anti-anémique du cuivre, on l'a donné en petites doses.

Les médicaments leucogènes à action violente ne sont en général pas supportés par l'organisme : injections de lait, térébenthine, nucléo-protéïdes, les extraits leucocytaires ou médullaires.

Les études récentes de JACKSON, PARKER, RINEHART et TAYLOR sur les nucléotides de Pentose (nucléotides K 96 ou pentonucléotides du commerce) ont paru apporter à la thérapeutique leucogène un essor nouveau. Dix cc. d'une solution à 7 % avec un demi-milligramme d'atropine, en injection intra-musculaire deux fois par jour, trois heures après les repas, pendant quatre jours. La voie intra-veineuse peut aussi être employée.

Nous ne croyons guère au succès de l'adrénaline ou éphédrine.

Enfin, on a proposé l'irradiation des os longs aux R. X sur une grande surface (FRIEDMANN) avec une dose égale au $1/20^{\circ}$ de la dose érythémateuse, thérapeutique séduisante, ayant donné des résultats encourageants.

Toutes ces thérapeutiques réussissent lorsque la sidération médullaire n'est pas totale. *Mais il semble que le traitement efficace qui est le traitement d'urgence, reste la transfusion sanguine massive.*

CONSIDÉRATIONS MÉDICO-LÉGALES

Les intoxications benzéniques, maladies professionnelles, ont été prévues par la loi du 1^{er} janvier 1931 ; une compensation est accordée

Le Ministère du Travail Anglais a préconisé une ventilation suffisante qui changerait l'air trente fois à l'heure.

La loi des accidents de travail de la province de Québec, admet dans la cédule des maladies professionnelles, les intoxications par le benzol.

Un décret du 16 octobre 1935 (*J. O.* du 19 octobre 1935) ayant modifié la loi du 25 octobre 1919 étendant aux maladies professionnelles la loi de 1898 sur les accidents du travail, voici une synthèse des maladies dont la déclaration est prévue.

BENZÈNE ET HOMOLOGUES : distillations des goudrons, préparation des benzols et leurs dérivés, emploi comme combustible en pharmacie, en parfumerie ; au cours de la préparation de certains explosifs ; industrie des graisses, dégraissage des tissus ; travail du caoutchouc, industrie du linoléum, du celluloïd, préparation des peintures et laques, industrie de chaussures, huilerie et *autres dérivés* : amydo-pyrine, nitrobenzènes, nitrophénols.

La compensation accordée par la loi ne vise que

les accidents immédiats à allure toxi-infectieuse. Il n'a pas été fait de discrimination quant à la persistance d'un syndrome chronique, telle l'anémie hypochrome signalée par MERKLEN. Il n'est pas douteux que le benzol ait été dans ces cas, l'agent producteur. Peut-être y avait-il un réveil d'une hémogénie constitutionnelle ? L'anamnèse ne permet pas de le prouver.

OETTINGER, en 1932, émettait à la Société de Médecine légale un vœu concernant la réglementation de l'emploi du benzène dans l'industrie.

Il faudrait prévoir :

— Une aération suffisante obligatoire avec dispositif de récupération valable même pour la petite industrie et l'artisanat.

— Une limitation de l'âge (plus de 25 ans) et du sexe.

— Au besoin, un système de masque à prendre au moment de la plus grande émission de vapeurs.

CONCLUSION

De cette courte étude sur les hémopathies benzéniques, il semble que l'on puisse dégager quelques conclusions :

I. — Tous les corps ayant un noyau en C^6 de la série des carbures cycliques, sont toxiques vis-à-vis du système hématopoïétique. Le plus simple de ces corps et aussi le plus utilisé, le benzène de formule $C^6 H^6$, est celui dont les effets pathologiques sont les plus nombreux et les plus connus.

II. — Les trois séries d'éléments figurés entrant dans la constitution du sang sont inégalement atteintes. La fonction leucopoïétique est la plus précocement et la plus fortement touchée, puis la thrombopoïèse et l'érythropoïèse.

III. — L'atteinte est le plus souvent globale, mais l'atteinte dissociée n'est pas rare, ce qui a permis suivant les symptômes dominants et la tendance de l'auteur, la description de nombreuses formes cliniques.

IV. — L'absorption se fait en général par les voies aériennes, secondairement par la peau. Sa durée peut varier de quelques mois le plus souvent, à plusieurs années.

V. — La résistance à l'intoxication et le mode de réaction individuel semblent conditionnés par plusieurs facteurs :

- a) Le syndrome est d'autant plus grave que la période d'inhalation précédant l'apparition des symptômes est la plus courte.
- b) La prédisposition existe :
 - Pour le sexe féminin, la grossesse.
 - Pour les jeunes.
 - Pour les tarés éthyliques, les hépatiques, dyspeptiques, obèses.
 - Pour les tarés transitoires : maladies infectieuses.
- c) Une prédisposition individuelle est nécessaire : le sol hématique ; la relation avec la dyspepsie hypochlorhydrique n'est pas entièrement définie. L'action benzolique ne pourrait être que la cause déclanchante.

VI. — Cliniquement, les formes légères sont annoncées par :

- Les signes « d'anémie d'alarme », fatigabilité.
- La tendance hémorragique.
- La neutropénie dans l'examen systématique, (premier signe, le plus constant).

Parmi les formes graves, souvent mortelles, la plus commune est l'aleucie de FRANCK, marquée par l'ensemble clinique :

- Etat toxi-infectieux.
- Accidents nécrotiques bucco-pharyngés.
- Syndrome hémorragique.
- Neutropénie, anémie.

L'évolution leucémique est la moins fréquente.

VII. — Le pronostic est réglé : par la rapidité de l'apparition des accidents, par la réponse à la thérapeutique enregistrée aux variations de la formule sanguine, surtout des granulocytes et du myélogramme. Les formes à rechute sont toujours plus graves.

VIII. — La thérapeutique d'élection se cantonne aux transfusions sanguines abondantes et répétées, à l'hépto et gastro-thérapie, aux injections de pentonucléotides, à la radiothérapie des os longs visant le réveil de l'activité médullaire.

IX. — Mais sa faiblesse dans les cas graves doit mettre à l'honneur les mesures prophylactiques et sociales.

— Diminuer les possibilités d'intoxication.

— Eliminer dès que possible les sujets suspects (rôle de l'orientation professionnelle).

— Les déceler rapidement afin de mettre en œuvre immédiatement la thérapeutique encore efficace.

X. — Le point de vue médico-légal ne devra point se borner à envisager les accidents immédiats, mais aussi la persistance possible d'accidents cliniques et surtout de lésions sanguines pouvant déterminer une incapacité permanente et partielle

VU : *Le Président de Thèse,*
Émile SERGENT.

VU : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BARIÉTY, DESBUQUOIS. — Sur deux cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose, anémie et purpura. - *S.M.H. de Paris* 28-1-34.
- AGASSE-LAFONT. — Intoxications mortelles par le benzène. - *Clinique et Laboratoire*, Décembre 1933.
Caractères hématologiques des purpuras toxiques provoqués par le benzène, la benzine ou le benzol. - *Cl. et Lab.*, Janv. 1934.
- ASKEY. — Aplastic anemia due to benzol poisoning report of 2 cases. - *Cal. And. West Méd.*, Octobre 1928.
- AUBERTIN. — Leucémie et benzol. - *Méd.*, Mars 1921.
- AUBERTIN et Paul LABBÉ. — Leucémie et benzol. - *S.M.H. de P.*, Juillet 1922.
- Robert LÉVY. — L'agranulomatose et les syndromes agranulocytaires. - *Arch. des M. du Cœur*, Juin 1928.
Les hémopathies benzéniques. - *Concours Médical* n° 7, Février 1936.
- BASERGE. — Sul significato del poiimorfonucléatigiganti nell' avelamento da benzolo. - *Boll. soc. Méd. chir. di Pavia*, 1931.
- BENHAMOU. — Sur l'agranulocytose. - *Ann. de Méd.*, Février 1930.
Traitement des anémies hypochromes. - *Presse Méd.*, Juin 1936.
- BORGOMANO. — Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique, leucémies et benzènes. - *Thèse de Lyon* 1929.
- BOULIN, COSTE, UHRY, ANTONELLI. — Chrysothérapie et leucémie aiguë. - *S.M.H. de Paris*, 24 Avril 1936.

- BOUCHETTI. — Anémie pernicieuse par le benzol. - (*Gior. di chir. méd.* 1922).
- BRAILLON. — Agranulocytose aurique. - *S.F.S.H.*, 5-2-34.
Les agranulocytoses de l'aurathérapie. - *Thèse de Paris* 1935.
- CARD. — Benzène poisoning. Presence of in malture red cell in blood stream. - *Warthin ann.* 1927.
- CAVAGLIANO. — La riserva alcalina nel benzolismo, cronico sperimentale. - *Méd. del Lavoro*, 20 Juin 1932.
- CHALIER et NAUSSAC. — Le traitement de l'agranulocytose. - *Journ. de Méd. et chir. pratiques*, 25-4-1934.
- CHAMBOVET. — Les petits signes du benzénisme. - *Journ. de Médec. de Lyon*, 20-11-22.
- CHASSEL. — Aleucie hémorragique. - *Klin. Woxhen*, 15-10-29.
- CHEVALIER. — La maladie de WERNER-SCHULTZ. - *Le Sang* 1929, numéro 2.
- CRÉMIEU. — *Journal de Médec. de Lyon*, 1924, page 251.
- CROIZAT. — L'agranulocytose. - *Sud Méd. et Ch.*, 15-1-37.
- DASSEN. — Intoxication benzolica cronica. - *Sem. Méd.* 2, 27-7-37.
- DAMADE. — Instrumentation et technique de la trépano-ponction sternale. - *G.H. des Sciences Méd.*, Mars 1937.
- DELORE et BORGOMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzolique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies et leurs relations avec les anémies graves. - *Journal de Méd. de Lyon*, 20-4-28.
- DURIEZ. — Les hémopathies benzoliques. - *Thèse de Paris* 1933.
- DUSTIN. — Remarques sur les effets caryoclasiques du benzol. - *C.R. soc. Belge de Biol.*, 27-3-31.
- DUVOIR. — Les maladies et les altérations professionnelles du sang. - *Monde Médical*, 1-6-33.
- DYMSHITZ. — Effect of benzol on hématopoïétic system. - *Klin. J. Sarato. Un.*, Janvier 28.
- FALCONER E.-H. — An instance of lymphatic leukémia following, benzol poisoning. - *Am. J. Méd. Sciences* 1933.

- FAURE-BEAULIEU. — Altération du sang par le benzène. - *Ann. de Méd., Févr.* 24.
- LÉVY-BRUHL. — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique. - *S.M.H.P.*, 10-12-22.
- FUSSINGER N., MERKLEN et BROUET. — Deux cas d'aleucie hémorragique. - *S.M.H.P.*, 26-1-34.
- FLANDIN et ROBERT I. — Purpura hémorragique dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. - *S.M.H.P.* 1922.
- FRANCK. — Aleukia hoemorrhagica. - *Berlin Klin Woch* 1925.
- GRAHAM. — Leukémia and benzol. - *J. am. méd. ass.*, 6-2-15.
- HULTGREN. — Action du benzol sur la teneur du sang en thrombocytes, leucocytes et érythrocytes. - *Soc. de Biol.*, 29-10-26.
- HEIM DE BALZAC, AGASSE-LAFONT et FEIL. — Le benzolisme chronique professionnel dans l'industrie du caoutchouc. - *Presse Méd.*, 7-6-24.
- ISRAEL. — Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzéniques et d'une aleucie vraie benzo-staphylococcique. - *Strasbourg Médical*, 5-9, 15-10 et 25-10-34, thèse 1934.
- JAQUELIN, CELICE et LANGLOIS. — Sur un cas d'agranulocytose post-arséno-benzénique. - *S.M.H.P.*, 11-7-29.
- JÉQUIER. — La fonction antipernicieuse de l'estomac. - *Rev. Méd. de la Suisse Romande, Décembre* 1936. *Journ. Off.*, 19 Oct. 35.
- LAIGNEL-LAVASTINE, LÉVY et DESOILE. — Un cas mortel d'anémie aplastique, hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. - *S.M.H.P.*, 13-7-28.
- LAMY et BERNARD. — Un cas d'intoxication par le benzol. - *Journ. de Méd. de Paris*, 17-10-35.
- LANGERON et POUYET. — Agranulocytose et syndrome agranulocytaire. - *Journ. de Méd. et Chir. Prat.*, 10-3-31.
- LANGERON, PAGET et Mlle SENELLART. — Traitement de quelques anémies par les acides animés, tryptophane et histidine. - *Ann. de Méd., Févr.* 1930.

- Sylvio LEBLOND. — Anémie avec hypoleucémie d'origine benzolique. Laval. - *Méd.*, Janvier 1937.
- J. di LEO LIRA. — Leucopénie provoquée par le benzol et les R. X chez les animaux sans rate. - *Soc. Biol.*, 20-1-28. - *Leukopénia by benzol.* - *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1937, p. 137.
- LIGNAC. — Leucémie benzolique chez l'homme et la souris blanche. - *Klin Woch.*, 21-1-33.
- MARRIOTTE. — L'agranulocytose et son traitement par le nucléotide pentosique - *The Lancet*, 3-3-34.
- MERKLEN et ISRAËL. — *Le Sang*, 1935, n° 2. Intoxication par le benzène. Aleucie hémorragique. - *Soc. Franç. d'Hémat.*, 5-5-34 et *Le Sang*, 1934, n° 6.
- MIGNOT. — Conférences cliniques à l'Hôpital Broussais. - *Mars* 1937.
- MOZER. — Anémie par intoxication au benzol. - *Société de Méd. de Genève*, 23-4-36. - *In Revue Méd. de Suisse Romande*, 25-10-36.
- NEWTON. — Industrials blood poisons. - *J. M. Ann. Assoc.* 1920.
- D. et J. OLMER. — Considération sur un cas d'hypoleucémie hémorragique avec anémie. - *Sud. Méd. et Chir.*, 15-1-37.
- OVARY. — Contribution à l'étude des anémies benzoliques professionnelles. - *Thèse de Paris* 1935.
- FATTE. — L'examen systématique de la formule sanguine au cours des affections bucco-pharyngées est-elle justifiée. - *Journ. de Méd. et Chir.*, Juillet 35.
- PLICHET. — Etiologie et traitement de l'agranulocytose. - *Bull. Gén. de Thérapeutique* 1936, n° 9.
- RETZNIKOFF. — Traitement de l'agranulocytose par le sulfate d'adénine. - *J. Off. Cl. Invest.* 1933, T. XII.
- Robert LÉVY. — Les hémopathies benzéniques. - *La Médec.*, Mars 1935.
- RANDALL. — Agranulocytose due aux barbiturates et pyramidon. - *Journ. Off. Ann. Méd. Ass.*, 7-4-34.

- RUPPE. — Acquisition récente sur la pathologie de la muqueuse buccale. - *Presse Méd.*, Novembre 1936.
- Georges SÉE — La ponction des organes hémato-poiétiques.
- SELLING. — A preliminary, report of some cases of purpura hoemorrhagica, due to benzol poisoning. - *Johns Hopkins, hosp. bull. Balt.* 1910.
Benzol as a leucotoxin. - *Baltimore* 1911-1913-1916.
- SIMONIN. — Considérations toxilogiques et médico-légales sur le benzolisme. - *Paris Méd.*, 17-11-34.
- TATARA. — Enquête sur le benzinisme larvé chez les ouvriers d'une région industrielle de la grande banlieue de Paris.
Le Sang, Mai 1937.
- TSANCK. — *Le Sang*, Mai 1937.
- VAQUEZ et YACOEL. — Leucémie myéloïde traitée depuis sept ans par le benzol et hématologiquement guérie. - *S.M.H.P.* 28-7-22.
- P. E. WEIL. — Le purpura hémorragique d'origine aurique. - *Paris Méd.*, 1-8-31.
Les hémopathies benzéniques. - *Paris Méd.*, 5-8-33.
La leucémie post-benzolique. - *S.M.H.P.*, 15-2-32 et *Bull. Méd.*, 29-10-32.
- P. E. WEIL et ISCH-WALL. — Les états hémorragiques post-arséno-benzoliques. - *Presse Méd.*, 28-7-23.
- P. E. WEIL et LEHMANN. — Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzénique. - *Le Sang*, 5-7-33.
- P. E. WEIL et BENZAQUEN. — Un cas d'anémie aplastique pure d'origine benzénique. - *Le Sang* 1935, n° 3.
- P. E. WEIL et ISCH-WALL, et Suzanne PERLES. — Etude cytologique de la ponction sternale dans les hémopathies de l'adulte. - *Le Doc. Méd.*, Oct. 36.
- WILKINSON et ISRAEL. — Traitement de l'angine agranulocytaire par la pentnucléotide. *The Lancet*, 18-8-34.
- ZANONI. — Lésions sanguines par le benzol. *Soc. Lombarde. Sciences Méd. et Biol.*, 12-3-22.

